

Szerkezeti változások patkánymájban egyedfejlődés, regeneráció és onkogenezis során

Doktori tézisek

dr. Papp Veronika

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok, Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Paku Sándor, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Nagy Nándor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Rácz Bence, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szalay Ferenc, egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lengyel Gabriella Ph.D., egyetemi docens

Dr. Rókusz László Ph.D., orvos ezredes

Budapest
2013

BEVEZETÉS

A máj rendkívül nagy regenerációs képességgel rendelkezik, mérete a szervezet igényeihez igazodik. Normális esetben a posztnatális időszakban csak az egyedfejlődés során megy végbe jelentős méretbeli növekedés. Azonban ha patkányok májának 2/3-át sebészi módszerrel eltávolítjuk (parciális hepatektómia), a meghagyott lebenyek kompenzatórikus hiperpláziája révén a máj tömege 7-9 nap alatt regenerálódik. Bár a hepatociták hosszú életűek és normális esetben ritkán osztódnak, mégis megőrzik proliferációs képességüket.

A máj növekedési folyamatainak vizsgálatakor annak klasszikus szöveti egységét, a lebenykét vettük alapul. Kísérleteinkben közvetlenül a felszín alatt levő lobulusok változásait vizsgáltuk. Méréseinkhez azt használtuk ki, hogy a tok alatti lebenykék tengelye általában merőleges a máj felszínére, és így az érrendszer láthatóvá tételét követően méretük a felszín felől meghatározható, illetve a máj szerkezetében azonos helyet foglalnak el, szemben a metszetekben megjelenő eltérő alakú és méretű lebenyekkel.

A fiziológiás és regeneratív májnövekedést molekuláris szinten számos munkacsoport tanulmányozta már korábban. Az azonban, hogy a két növekedési folyamat alatt a máj szerkezetében milyen változások következnek be, pontosan nem ismert.

Kísérleteinkben 2 különböző növekedési modellt vizsgáltunk: 1. az egyedfejlődés során tapasztalt májnövekedést, 2. a sebészi vagy kémiai hepatektómiát követően mind a hepatociták, mind pedig a progenitor sejtek útján végbemenő regenerációt.

A májlebenykék változásának mindegyik modellben 3 lehetséges módja van:

1. új lebenykék képződnek,
2. a lebenykék mérete megnő,
3. a lobulusok számának növekedése együtt jár azok megnagyobbodásával is.

A lebenykék szerkezeti - és egyben funkcionális - egységek is, méretük, számuk az őket felépítő sejtek mennyiségétől, és nagyságától nagymértékben függ. Ezért kísérleteink során azt a tényt sem hagyhattuk figyelmen kívül, miszerint a lebenykék esetleges megnagyobbodása a májsejtek méretének illetve számának növekedéséből is adódhat.

Az egyedfejlődés alatt és az egyszerű 2/3-os parciális hepatektómiát (PH) követően a hepatociták osztódása felelős a máj megnagyobbodásáért, az őssejtek a Hering-kanálisokban nem aktiválódnak. Azonban ha a májsejtek osztódásának gátlása mellett (acetylaminofluoren, AAF adagolása) alkalmazunk mitogén stimulust, megindul az őssejtekből származó progenitor sejtek proliferációja. A Hering-kanálisok meghosszabbításaként ovális magvú sejtekből felépülő, lumennel rendelkező, kis epeutakra emlékeztető morfológiájú képletek nőnek a parenchimába. Sejtjeik mind hepatocita, mind pedig cholangiocita irányába képesek differenciálódni. A májsejt irányú differenciálódást követően a kis, bazofil sejtmaggal rendelkező hepatociták kezdetben csoportokba tömörülnek, így kialakulnak a regenerációs fókuszok.

Korábbi munkánk során többször tapasztaltuk, hogy amennyiben a patkányok a hepatektómia előtt karcinogén

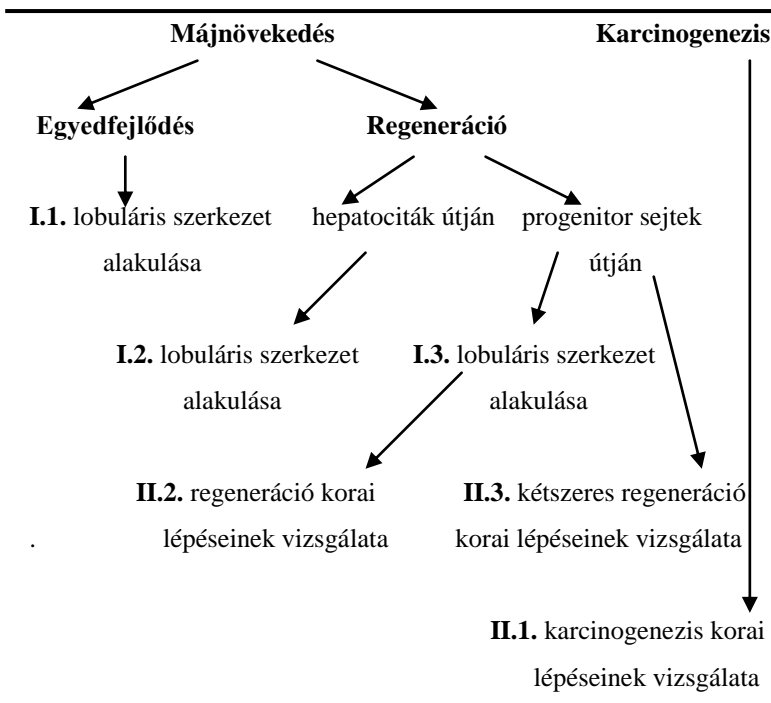
előkezelésben részesülnek, a regenerációs fókuszok korábban alakulnak ki és a folyamat gyorsabban lezajlik. A jelenséget a következő megfigyeléssel hoztuk összefüggésbe. A rég ismert Solt-Farber karcinogenezis modellt alkalmazva észrevettük, hogy a dietil-nitrozaminnal (DEN, karcinogén és mutagén potenciállal bír), történő indukciót követően, a periportális és pericentrális nekrozis regenerálódásával párhuzamosan kis epeutak jelennek meg a periportális régióban, amelyek tovább proliferálva nőnek a centrális véna irányába intralobulárisan.

Progenitor sejtes regenerációt követően - AAF/PH modellben - a lebenykés szerkezet helyreállása után is hasonló, kis epeutakra emlékeztető képletek maradtak vissza a parenchimában. Felvetettük a lehetőséget, miszerint ezzel a két módszerrel (1. karcinogén indukció, 2. lezajlott regeneráció) megnöveljük a progenitor sejtek állományát, hiszen a kis epeutak a Hering-csatornák folytatásaként vannak jelen. E magyarázat szerint az egyszer már regenerált máj másodsorra gyorsabban és több fókusszal kell, hogy regenerálódjon. Ennek a két modellnek – úgymint karcinogén indukció és kétszeres regeneráció – szerkezeti változásait vetettük össze az egyszeri, progenitor sejtek útján történő regeneráció első heteiben bekövetkező váltoásaival.

A kétszeres regeneráció során a sebészi parciális hepatektómia nem volt kivitelezhető, ezért mindhárom modellben az összehasonlíthatóság és a többszöri elvégezhetőség miatt kémiai hepatektómiát alkalmaztunk egyszeri nagy dózisú széntetraklorid (CCl_4) orális adagolásával. Úgy gondoltuk, hogy az említett kis epeutak kialakulása és perzisztálása kapcsolatba hozható

az eltérő dinamikájú regenerációs történésekkel a DEN-indukciót és a lezajlott regenerációt követően, illetve az enélkül végbemenő regeneráció során. Kísérleteinkkel tehát azt a feltételezést igyekeztünk alátámasztani, miszerint kialakulhatnak és perzisztálhatnak inaktív ovális sejteket tartalmazó lumennel rendelkező képletek, amelyek egy esetleges regenerációs folyamatban „össsejt pool”-ként funkcionálhatnak, felgyorsítva ezzel a regenerációt.

A máj növekedési folyamatait tehát az alábbi következő megközelítés alapján vizsgáltuk:



CÉLKITŰZÉS

Munkánk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

- 1. Hogyan módosul a lebenykés szerkezet az egyedfejlődés és a májsejtek, illetve a progenitor sejtek részvételével történő májregeneráció során? A kétféle regenerációs folyamat végén van-e eltérés a lebenykék számában, méretében, esetleg mindkettőben?**
- 2. Hogyan változik a májsejtek mérete az egyedfejlődés és a kétféle regeneráció során?**
- 3. A regeneráció és a hepatokarcinogenezis során képződő fókuszok eredetének, szerepének összehasonlítása.**

MÓDSZEREK

1. Kísérleti állatok

Kísérleteinket az Intézet saját tenyészetéből származó hím Fischer 344 patkányokon végeztük el. Sebészi hepatektómia esetén minden mérési eredmény a jobb laterális májlebensből, míg kémiai nekrozist követően a mediális lebensből származik.

2. Kísérleti módszerek

2.1. Állatkísérleti protokollok

Munkánk során a következő állatkísérleteket hajtottuk végre:

- 2/3-os tradicionális parciális hepatektómia
- a lebenykék méretének meghatározása a centrális vénák műgyantával történő feltöltésével
- a centrális és a portális rendszer együttes feltöltése – a lebenyt borító lebenykék abszolút számának és az egy centrális vénát körülvéző portális ágak számának meghatározása
- AAF/PH kísérlet
- kémiai hepatektómiával módosított Solt-Farber modell - DEN/AAF/CCl₄ kísérlet (M-S-F)
- kémiai hepatektómiával módosított AAF/PH kísérlet - AAF/CCl₄ kísérlet (REG-1)
- ismételt regeneráció - 2xAAF/CCl₄ kísérlet (REG-2)

2.2. Morfometriai vizsgálatok

Az állatkísérletek után a következő méréseket végeztük el:

- a lebenykék területét, kerületét és az egységnyi területre eső lebenykék számát meghatároztuk a vena cava inferioron keresztül műgyantával feltöltött lebenyek felszínén
- a hepatociták méretét lemértük a pancitokeratin antitesttel jelölt pericentrális területeken
- a regenerációs fókuszok számát és méretét meghatároztuk a streptavidinnel jelölt, digitalizált metszeteken
- az Ov6-pozitív kis epeutak által elfoglalt terület százalékos arányát lemértük a konfokális mikroszkóppal készített felvételeken

2.3. Immunfluoreszcens vizsgálatok - a kis epeutak fenotipizálása különböző antitest-kombinációk alkalmazásával

2.4. A lebenykék zonalítására vonatkozó vizsgálatok - a centrális és midzonális hepatociták által expresszált citokróm P450 IIE1 enzim megjelölésével

3. Kísérleti rendszerek

A fenti módszerek alkalmazásával a következő kísérleti rendszereket hoztuk létre:

3.1. A lebenykés szerkezet változásainak vizsgálata az egyedfejlődés, a hepatociták és a progenitor sejtek részvételével zajló regeneráció során

Különböző testtömegű (20-250 g) állatokon, tradicionális 2/3-os parciális hepatektómiát követően és az AAF/PH kísérlet alkalmazása után 3 hónappal (PH utáni 84. napon) meghatároztuk:

- a felszín alatti lebenykék kerületét, területét,
- a lebenykék számát,
- a pericentrálisan elhelyezkedő hepatociták kerületét és területét.

Továbbá az utóbbi 2 kísérletben leszámoltuk az egy centrális vénát körülvevő portális ágakat, és a zonalitásra vonatkozó vizsgálatokat is végeztünk.

3.2. A hepatokarcinogenezis és a májregeneráció korai lépéseinek összehasonlítása

A hepatokarcinogenezis modell (módosított Solt-Farber modell) és a progenitor sejtek útján történő regeneráció korai lépéseinek összehasonlítására 3 kísérleti csoportot alakítottunk ki:

1. Kémiai hepatektómiával módosított Solt-Farber modell, M S-F (DEN/AAF/CCl₄)
2. Kémiai hepatektómiával módosított AAF/PH kísérlet, REG-1 (AAF/CCl₄)
3. Ismételt regeneráció, REG-2 (2xAAF/CCl₄)

Mindhárom modellben meghatároztuk a CCl₄-szondáztatás után:

- a kis epeutak által elfoglalt terület nagyságát,
- a regenerációs fókuszok számát és területét,
- jellemeztük a duktulusok immunfenotípusát
- 12 hónappal a kísérlet kezdetét követően daganatok kialakulását vizsgáltuk

Az 1. modellben ezeken kívül a DEN injektálását követően is lemértük a kis epeutak által elfoglalt terület nagyságát.

A 3. modellben a kétszer elvégzett AAF/ CCl_4 kezelés között az állatok 3 hónapig pihentek.

EREDMÉNYEK

1. A máj lebenykés szerkezetének módosulása az egyedfejlődés és a májsejtek illetve a progenitor sejtek segítségével történő májregeneráció során

Az egyedfejlődés során a lebenykék méretét különböző korú állatokban határoztuk meg. A 20 g-os állathoz viszonyítva testtömegük és a jobb laterális májlebeny tömege a vizsgált periódus alatt hozzávetőlegesen 12-szeresére nőtt. A lebenykék kerülete több mint 2,5-szeres, területe pedig több mint 5-szörös növekedést mutatott.

A felszín alatti lebenykék száma megközelítőleg 30 %-kal nőtt, a portális ágak száma pedig nem változott a két vizsgált időpontot (50g-os és 160g-os állat) egymáshoz viszonyítva. Ebben a periódusban a májsejtek mérete is nőtt, míg az egyedfejlődés általunk vizsgált későbbi szakaszában a májsejtek mérete nem változott.

A PH-t követő, tehát a hepatociták részvételével zajló májregeneráció alatt mind a lebenykék területe mind pedig a kerülete fokozatosan nőtt az első 7 napban, az ezt követő 3 hétben a növekedés már nem volt szignifikáns. A felszínt borító lebenykék száma a 160 g-os kontrolléhoz viszonyítva nem változott szignifikánsan, viszont a lobulust körülvevő portális ágak száma megnőtt. A májsejtek mérete nem változott.

A progenitor sejtek révén történő regeneráció jellemzését 3 hónappal az AAF/PH kísérlet után végeztük

el. A vizsgált laterális lebeny tömege a PH utáni 28. napon a kontrollhoz viszonyítva több mint 3-szorosára, az AAF/PH után közel 5-szörösére nőtt. A lebenyek és a májsejtek mérete a tömegnövekedéssel párhuzamosan kismértékben meghaladta a PH után tapasztalt mértéket. A felszín borító lebenyek száma nem változott, a lobulust körülvevő portális ágak száma pedig ugyanúgy emelkedett, mint a PH után.

A regeneráció alatt - mindkét esetben – a lebenyek szerkezete is megváltozott: a felszín alatt elhelyezkedő centrális vénák hosszabbá és elágazóbbá váltak, a citP450 enzim korábbi zonális eloszlása karéjosztott jellegűvé vált.

2. A regeneráció és a hepatokarcinogenezis korai szövettani történéseinek vizsgálata

A regeneráció és a hepatokarcinogenezis összehasonlító vizsgálata során meghatároztuk mindhárom kísérleti modellünkben a mitogén stimulus előtt jelen lévő és azt követően megjelenő Ov6-pozitív epeutak kiterjedését és fenotípusát, illetve a regenerációs fókuszok számát és méretét.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy mind a DEN kezelést követően, mind pedig a már egy AAF/CCl₄ cikluson átesett állatok (REG-2) májában jelentősen megnőtt az intralobuláris kis epeutak mennyisége. (Az előbbi esetben több mint 2-szeresére, az utóbbiban több mint 1,5-szeresére.) A REG-1 modellben a kémiai hepatektómia előtt a kontroll májjal megegyező arányú Ov6-pozitív duktuluszt találtunk.

A M S-F modellben a szén-tetraklorid kezelést követő 6. napon volt látható a legnagyobb mennyiségű ovális sejt, majd mennyiségük folyamatosan csökkent, a 14. napra elérte a kiindulási értéket.

A REG-2 modellben az ovális sejtek megjelenésének dinamikája hasonlított a M S-F modellben tapasztaltakhoz, de az ovális sejtek által elfoglalt terület a kezelést követően mindvégig nagyobb volt.

A REG-1 modellben az ovális sejtek alkotta képletek csak a 12. napon kezdtek jelentős mértékben szaporodni, a 14. napon pedig a proliferáció még tartott és tovább folytatódott.

A M S-F és a REG-2 modellekben a fókuszok először a kémiai hepatektómiát követő 4. napon, míg a REG-1 modellben csak a 10. napon jelentek meg. A fókuszok száma a M S-F modellben volt a legmagasabb. A kétszeres regeneráció során is hozzávetőlegesen kétszer annyi fókusz képződött a 14. napra, mint a REG-1 modellben.

A fókuszok átmérője a M S-F és a REG-2 modellben párhuzamosan nőtt, míg a REG-1 modellben láthatóan lassabban alakultak ki és a vizsgált periódus alatt kisebbek maradtak.

2.1. Citokeratin (Ov6) pozitív duktuluszok immunfenotípusának további jellemzése

A DEN kezeléssel előidézett intraparenchimális duktuluszok sejtjei DLK-t (delta-like protein), AFP-t (α -fötöproteín), CK7-et (citokeratin-7) nem expresszáltak. Kezdetben SMA (α -simaizom-.aktin) és dezmin

pozitivitást mutató aktivált miofibroblasztok kísérték őket. A SMA pozitivitás fokozatosan eltűnt, 3 hónap elteltével már nem volt kimutatható. Dezmin pozitív sejtek mindig jelen voltak a kis epeutak körül.

Az AAF/CCl₄-kezeléssel előidézett duktuluszok esetében – közvetlenül a 2. kémiai hepatektómia előtt - dezmin pozitív sejtek vették körül az AFP, DLK, CK7 negatív epitelsejteket, melyek azonban nem expresszáltak SMA-t. A kémiai hepatektómiát követően megjelenő intraparenchimális duktuluszok mindhárom modellben AFP, DLK pozitívak, CK7 negatívak voltak, az őket kísérő miofibroblasztok SMA és Des pozitívnak bizonyultak.

3. Tumorképződés a vizsgált modellekben

A módosított Solt-Farber modellben 12 hónap elteltével az állatok nagy részében láttunk daganatképződést, míg a korai szövettani történéseket és a regeneráció folyamatát tekintve szinte megegyező REG-2 modellben csak 1 esetben jelent meg kóros sejtproliferáció. A REG-1 modellben a májak épek maradtak.

MEGBESZÉLÉS

1. A máj lebenykés szerkezetének vizsgálata az egyedfejlődés során

A máj születéskor meglevő tömege a felnőttkor eléréséig több mint tízszeresére növekszik egy összetett folyamat eredményeként. Új módszert fejlesztettünk ki a máj hierarchiájában azonos pozíciót elfoglaló lebenykék méretének és számának meghatározására, amely azon a megfigyelésen alapul, hogy a májtok alatti ún. felszíni lebenykék tengelyei párhuzamosan helyezkednek el. A lebenykék közepén futó centrális vénákon keresztül a szinuszoidokat feltöltve kirajzolódott a lebenykék határa. Vizsgálataink szerint az egyedfejlődés korai szakaszában a felszín alatti lebenykék száma nő, új lebenykék képződnek. Ezt követően azonban - bár a máj tömege még jelentősen nő -, a lebenykék száma már nem változik, méretük változása teszi lehetővé a máj további növekedését.

A pancytokeratin antitest a hepatocitákban jellegzetes membránfestést eredményez, ami különösen immunfluoreszcens technika alkalmazása során kirajzolja a sejthatárokat, lehetővé téve a sejtek méretének pontos meghatározását. Mérési eredményeink szerint az egyedfejlődés korai szakaszában a hepatociták mérete is növekszik a patkányok májában, később azonban már további gyarapodás nem tapasztalható.

2. A májlebenykék méretének és számának vizsgálata patkánymájban parciális hepatektómiát követően

A jól tagolt patkánymáj egyes lebenyeinek sebészi eltávolítását (parciális hepatektómia) követően a máj

tömege a visszamaradt lebenyek növekedése révén áll helyre. A máj eredeti lebenykés szerkezete egyértelműen megtartott marad a regeneráció alatt is. Mivel a regeneráció során a megmaradt lebenyek tömege többszörösére nő, ennek együtt kell járnia új lebenyekék képződésével és/ vagy a lebenyekék méretének növekedésével. A parciális hepatektómiát követően három hónappal, amikor a máj tömege és szöveti szerkezete már helyreállt, a tanulmányozott lebeny felszínén a lobulusok méretének növekedése volt megfigyelhető, ugyanakkor számuk nem változott. Tehát a hagyományos, hepatociták részvételével zajló regeneráció során a máj tömege kizárólag a lebenyekék mértének növekedésével valósult meg. A sejtek szintjén azonban pont fordított a helyzet, a máj növekedése a májsejtek osztódása és nem megnagyobbodása révén zajlott le.

A regenerált lebenyekéket az ép májjal összehasonlítva azonban finom változások megfigyelhetők voltak: a regenerált májakban a centrális vénák a felszín alatt elágazódó rajzolatot mutattak; megnőtt az egy centrális vénát körülvevő portális ágak száma; továbbá megváltozott a vizsgált (citokróm P450 IIE 1), zonálisan termelődő enzim megoszlása.

3. A regenerált máj jellemzése AAF/PH kísérletben

Ha a hepatociták valamely oknál fogva nem képesek részt venni az elpusztult májtömeg pótlásában, aktivizálódnak a májban levő progenitor sejtek, és az ezt követő differenciálódási folyamat révén az eredeti szerkezet helyreáll. A jelenség vizsgálatára egyik legjobban elterjedt kísérleti rendszerben - az úgynevezett

AAF/PH modellben - a hepatektómiát követő napokban a májban összetett szöveti reakció zajlik le, mely során az intenzív ovális sejtes proliferáció miatt a lebenykés szerkezet elmosódottá válik.

28 nappal a kísérlet lezajlását követően a regenerált májban ugyanazokat a változásokat lehetett megfigyelni, mint a fent leírt, a hepatociták részvételével lezajló regeneráció után.

Finom különbség azonban mégis volt az eltérő módon regenerált májak között. Az AAF/PH kísérlet lezajlása után 28 nappal a megnagyobbodott lebenykék parenchimájában szűk lumenű duktuláris képletek voltak megfigyelhetők. Elhelyezkedésük emlékeztetett a kísérlet korábbi fázisában nagy számban jelenlévő ovális sejtek alkotta kötegekre, de a sejtek morfológiája inkább megfelelt az ép májban előforduló kisebb epeutakénak. A jelenség oka az lehet, hogy nem minden ovális cső differenciálódik.

4. Az intraparenchimális duktuláris képletek jellemzése

A fent leírt duktuláris képleteket három hónappal az egyszeri DEN kezelést követően, illetve hasonló késői időpontban az AAF/CCL₄ modellben is megfigyeltük. Az ovális sejtektől eltérően a duktuluszok AFP és DLK negatívnak bizonyultak, és nem vették körül őket SMA pozitív aktivált ITO sejtek/miofibroblasztok sem, az epeúti hámsejtekhez hasonlóan viszont erős Ov-6 pozitivitást mutattak. Az összejteknek otthont adó Hering-csatornák CK7 negativitásuk alapján különböztethetők meg a többi epeúttól. A CK7-reakció itt is negatívnak bizonyult. Ez alapján fenotípusukban az

egyszeri DEN kezelést követően illetve az AAF/CCL₄ kísérlet után a regenerált májakban jelenlevő intraparenchimális duktuluszok megegyeznek az ép májban jelenlevő Hering-csatornákkal.

5 . A progenitor sejtkompartment amplifikációjának hatása a májregenerációra

A parenchimában nagyobb számban jelenlevő duktuláris képletek regenerációban betöltött szerepének vizsgálata érdekében a fent leírt két módszerrel (DEN-kezelés, ill. progenitor sejt mediálta regeneráció) előidéztük azokat, majd (a 2. esetben ismét) regenerációra készítettük a májat. A sebészi hepatektómiát egyszeri nagy dózisú, centrális nekrozist előidéző CCL₄ kezeléssel helyettesítettük. Ezt a két modellt aztán összehasonlítottuk azokkal az állatokkal, amelyeknél a kísérlet kezdetekor nem voltak jelen duktuluszok a parenchimában. Mindkét vizsgált paraméter, az ovális sejtes proliferáció és a fókuszok is korábban jelentek meg azokban az állatokban, amelyekben előzetes kezeléssel megnöveltük a duktuluszok számát. Tehát az összejt kompartment kiterjesztésével, amplifikációjával felgyorsítható a májregeneráció patkányokban.

A 3 modell közül 12 hónapos túlélést követően csak a módosított Solt-Farber kísérletben volt számottevő tumorképződés megfigyelhető (90%). Tehát az összejt kompartment amplifikálása nem jelent önmagában karcinogén kockázatot.

Tudomásunk szerint ez az első olyan in vivo kísérleti modell, melyben igazoltuk, hogy az összejték számának növelésével hatékonyabbá tehető a májregeneráció.

KÖVETKEZTETÉSEK

- I. Az egyedfejlődés során a májlebenykék számának növekedése és megnagyobbodása is hozzájárul a máj tömegének növekedéséhez. Az egyedfejlődés korai szakaszában a hepatociták méretének növekedése ugyancsak elősegíti a lebenykék megnagyobbodását**
- II. A máj tömege a hepatociták és a progenitor sejtek részvételével megvalósuló regeneráció során is kizárólag a lebenykék méretének növekedésével áll helyre. Új lebenykék nem képződnek.**
- III. Nekrogén dózisú dietilnitrozamin-kezelés, valamint az AAF/ CCl_4 kísérleti rendszerrel előidézett regeneráció során a májparenchimában duktuláris képletek jelennek meg, melyek sejtjei fenotípusukban és funkciójukban is megegyeznek a máj őssejtjeivel.**
- IV. A máj őssejt kompartmentjének amplifikációja felgyorsítja a regeneráció folyamatát.**

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. Papp V, Dezső K, László V, Nagy P, Paku S. (2009) Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transpl.* 15(2):177-83.
2. László V, Dezső K, Baghy K, Papp V, Kovalszky I, Sáfrány G, Thorgeirsson SS, Nagy P, Paku S. (2008) Triiodothyronine accelerates differentiation of rat liver progenitor cells into hepatocytes. *Histochem Cell Biol.* 130(5):1005-14.
3. Dezső K, Papp V, Bugyik E, Hegyesi H, Sáfrány G, Bödör C, Nagy P, Paku S. (2012) Structural analysis of oval cell mediated liver regeneration in rats. *Hepatology* 56:1457-67.

2. Egyéb témában megjelent közlemények

1. Dezső K, Paku S, Papp V, Turányi E, Nagy P. (2009) Architectural and immunohistochemical characterization of biliary ductules in normal human liver. *Stem Cells Dev.* 18(10):1417-22.
2. Dezső K, Bugyik E, Papp V, László V, Döme B, Tóvári J, Tímár J, Nagy P, Paku S. (2009) Development of arterial blood supply in experimental liver metastases. *Am J Pathol.* 175(2):835-43.

